

10/11  
(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. Januar 2001 (25.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/05810 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07K 7/56, (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;  
7/64, A61K 38/04, A61P 7/02 D-64271 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/06188

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
3. Juli 2000 (03.07.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch  
(30) Angaben zur Priorität:  
199 33 173.1 15. Juli 1999 (15.07.1999) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): JONCZYK, Alfred [DE/DE]; Scheppallee 57, D-64295 Darmstadt (DE). DIEFENBACH, Beate [DE/DE]; Curd-Jürgens-Strasse 2, D-81739 München (DE). GOODMAN, Simon [GB/DE]; Friedrich-Ebert Strasse 102 A, D-64347 Griesheim (DE). GROTH, Ulrich [DE/DE]; Jakobstrasse 39, D-78464 Konstanz (DE). ZISCHINSKY, Gunther [AT/DE]; Mandelstrasse 26, D-78462 Konstanz (DE).

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 17. Mai 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CYCLIC PEPTIDE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF INTEGRIN  $\alpha_v\beta_6$

(54) Bezeichnung: CYCLISCHE PEPTIDDERIVATE ALS INHIBTOREN DES INTEGRINS  $\alpha_v\beta_6$

WO 01/05810 A3

(57) Abstract: The invention relates to novel peptide derivatives of formula (I): Cyclo-(Arg-X<sup>1</sup>-Asp-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-X<sup>5</sup>-X<sup>6</sup>-R<sup>1</sup>); which are biologically active as ligands of integrin  $\alpha_v\beta_6$ , X<sup>1</sup> representing Ser, Gly or Thr; X<sup>2</sup> representing Leu, Ile, Nle, Val or Phe; X<sup>3</sup> representing Asp, Glu, Lys or Phe; X<sup>4</sup> representing Gly, Ala or Ser; X<sup>5</sup> representing Leu, Ile, Nle, Val or Phe; X<sup>6</sup> representing Arg, Har or Lys; and R<sup>1</sup> being left out or representing one or more  $\omega$ -aminocarboxylic acid radicals, said  $\omega$ -aminocarboxylic acid radical(s) being 500 to 2500 pm in length. Said amino acids can also be derivatised and the D and L forms of the optically active amino acid radicals are enclosed. The invention also relates to the physiologically suitable salts and solvates of the inventive derivatives.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung beschreibt neuartige Peptidderivate der Formel (I), welche als Liganden des Integrins  $\alpha_v\beta_6$  biologisch wirksam sind: Cyclo-(Arg-X<sup>1</sup>-Asp-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-X<sup>5</sup>-X<sup>6</sup>-R<sup>1</sup>), worin X<sup>1</sup> Ser, Gly oder Thr, X<sup>2</sup> Leu, Ile, Nle, Val oder Phe, X<sup>3</sup> Asp, Glu, Lys oder Phe, X<sup>4</sup> Gly, Ala oder Ser, X<sup>5</sup> Leu, Ile, Nle, Val oder Phe, X<sup>6</sup> Arg, Har oder Lys, R<sup>1</sup> fehlt oder einen oder mehrere  $\omega$ -Aminocarbonsäurerest(e), wobei der oder die  $\omega$ -Aminocarbonsäurerest(e) eine Länge von 500 bis 2500 pm aufweisen, bedeuten, wobei die genannten Aminosäuren auch derivatisiert sein können, die D- als auch die L-Formen der optisch aktiven Aminosäurereste eingeschlossen sind, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.